

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Corinna MAUL, et al.

Serial No. : To Be Determined      Group Art Unit : To Be Determined

Filed : February 3, 2004      Examiner : To Be Determined

Title: **SALTS OF SUBSTITUTED 1,2,3,4-  
TETRAHYDROISOQUINOLINE-2-CARBOXYLIC ACID  
COMPOUNDS**

**CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119**

**Mail Stop New App**  
Director of the USPTO  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. 101 37 488.7, in the Federal Republic of Germany, filed August 3, 2001, is hereby requested and the right of priority under 35 U.S.C. §119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of the original foreign application.

Date: February 3, 2004

Respectfully submitted,



J.D. Evans  
Registration No. 26,269

Christopher T. McWhinney  
Registration No. 42,875

CROWELL & MORING, L.L.P.  
Intellectual Property Group  
P.O. Box 14300  
Washington, DC 20044-4300  
Telephone No.: (202) 624-2500  
Facsimile No.: (202) 628-8844

JDE/CTM/lw



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 101 37 488.7

**Anmeldetag:** 03. August 2001

**Anmelder/Inhaber:** Grünenthal GmbH, Aachen/DE

**Bezeichnung:** Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate

**IPC:** C 07 D, A 61 K

**Bemerkung:** Die nachgereichten vollständigen Seiten 14 und 36 der Beschreibung sind am 07. August 2001 eingegangen.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 12. November 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Hoß

**Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen**  
**(eigenes Zeichen G 3068)**

**5      Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate**

Die vorliegende Erfindung betrifft Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und deren  
10      Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln für bestimmte Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Schmerz.

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut  
15      wirksamen Schmerztherapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist. Dies zeigt sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik  
20      bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten  
25      Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

30      Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an membranständige Rezeptoren, die zur Familie der sogenannten G-Proteingekoppelten Rezeptoren gehören. Die biochemische und pharmakologische Charakterisierung von Subtypen dieser Rezeptoren hat nun die Hoffnung

geweckt, daß subtypenspezifische Opiode über ein anderes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil als z.B. Morphin verfügen. Weitere pharmakologische Untersuchungen haben inzwischen die Existenz mehrerer Subtypen dieser Opioidrezeptoren ( $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$ ,  $\kappa_3$ ,  $\delta_1$  und  $\delta_2$ ) wahrscheinlich gemacht.

Daneben gibt es weitere Rezeptoren und Ionenkanäle, die wesentlich an dem System der Schmerzentstehung und Schmerzweiterleitung beteiligt sind. Besonders wichtig ist dabei der NMDA-Ionenkanal: Über ihn läuft ein wesentlicher Teil der Kommunikation von Synapsen ab. Durch diesen Kanal wird der Calcium-Ionenaustausch zwischen neuronaler Zelle und seiner Umgebung gesteuert.

Kenntnisse über die physiologische Bedeutung von Ionenkanal-selektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der patch-clamp-Technik gewonnen worden. So läßt sich eindeutig die Wirkung von NMDA-Antagonisten auf den Einfluß von Calcium-Ionen in das Zellinnere nachweisen. Es stellte sich auch dabei heraus, daß diese Substanzen über ein eigenständiges antinociceptives Potential verfügen (z.B. Ketamin). Wichtig dabei ist, daß der Wirkmechanismus ein ganz anderer ist, wie beispielsweise bei den Opiaten, denn durch NMDA-Antagonisten wird direkt in den entscheidenden Calciumhaushalt der Zellen bei der Schmerzweiterleitung eingegriffen. Daher besteht erstmalig die Möglichkeit, die Behandlung von neuropathischen Schmerzformen erfolgreich durchzuführen.

Verschiedene NMDA-Antagonisten, wobei es sich in diesem Falle um Tetrahydrochinolinderivate handelte, wurden bereits in den Artikeln J. Med. Chem. (1992) 35, 1954-1968, J. Med. Chem. (1992) 35, 1942-1953 und Med. Chem. Res. (1991) 1; 64-73 sowie den Patentanmeldungen EP 386 839, WO 97/12879 A1, WO 98/07704 A1 und WO 98/42673 A1 beschrieben. Dabei wurde insbesondere in den Patentanmeldungen eine Vielzahl von möglichen Indikationen angegeben, unter anderen auch die Schmerztherapie. Die

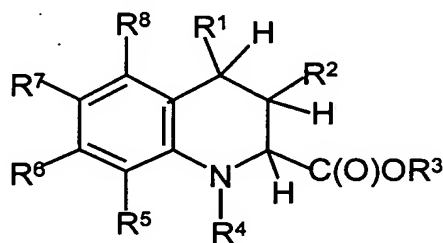
Wirksamkeit und Verwendbarkeit dieser Substanzen ist allerdings weiter offen, so daß hier ein Bedarf nach weiteren Substanzen besteht.

Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, analgetisch wirksame Substanzen, insbesondere NMDA-Antagonisten, zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie - insbesondere auch chronischer und neuropathischer Schmerzen - eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst wenig Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation aufweisen.

10

Entsprechend sind Gegenstand der Erfindung substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen oder mit Anionen oder Säuren oder in Form der freien Säuren oder Basen; auch in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

15



I,

20

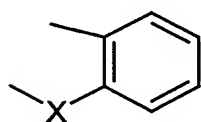
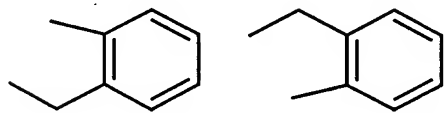
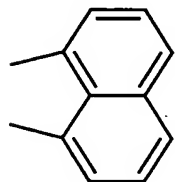
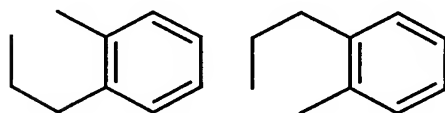
worin

entweder

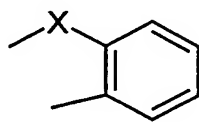
25

$R^1$  und  $R^2$  zusammen jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

$-(CH_2)_n-$  mit  $n = 3-10$ ,  
 $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH=CH-$ ,  
 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH=CH-$   
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$   
 $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$ ,  
 $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-O-$   
 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$   
 $-CH_2-O-CH_2-$ ,  
 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$



oder



X = O, S.

bilden,

 $R^3$  ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R<sup>4</sup> ausgewählt ist aus

R<sup>4a</sup> oder ZR<sup>4a</sup> mit Z = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R<sup>4a</sup> ausgewählt aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

C(O)R<sup>9</sup>, C(O)OR<sup>9</sup>, C(S)R<sup>9</sup>, C(S)OR<sup>9</sup> bzw. S(O<sub>2</sub>)R<sup>9</sup> mit R<sup>9</sup> ausgewählt aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem

entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

SR<sup>10</sup> mit R<sup>10</sup> ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C(NR<sup>11</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,  
C(S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder C(S)NR<sup>11</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, wobei R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus



H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 OR<sup>14</sup>, OC(O)R<sup>14</sup>, OC(S)R<sup>14</sup>, C(O)R<sup>14</sup>, C(O)OR<sup>14</sup>, C(S)R<sup>14</sup>, C(S)OR<sup>14</sup>, SR<sup>14</sup>, S(O)R<sup>14</sup> bzw. S(O<sub>2</sub>)R<sup>14</sup>, wobei R<sup>14</sup> ausgewählt ist aus

10 H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder  
15 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>16</sup>, C(NR<sup>15</sup>)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, NR<sup>15</sup>C(S)R<sup>16</sup>, C(S)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> oder C(S)NR<sup>15</sup>NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> oder S(O<sub>2</sub>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, wobei R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, O; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder  
30 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

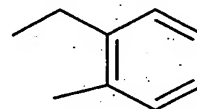
oder

$R^{15}$  und  $R^{16}$  oder  $R^{16}$  und  $R^{17}$  zusammen ein  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

$R^5$  und  $R^6$ ,  $R^6$  und  $R^7$  oder  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam  
 $=CR^{18}-CH=CH-CH=$  oder  $=CH-CR^{18}=CH-CH=$  bilden,  
 mit  $R^{18}$  ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

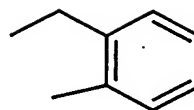
, mit der Maßgabe, daß,



wenn  $R^1$  und  $R^2$  zusammen  $-CH=CH-CH_2-$  oder bilden und  $R^3$  (-)p-Menthan-3-ol, insbesondere Menthol oder Borneol, entspricht, nicht gleichzeitig  $R^7 = Cl$  und  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^8 = H$  sind,

wenn  $R^1$  und  $R^2$  zusammen  $-CH=CH-CH_2-$  bilden und  $R^3$   $CH_3$  entspricht, nicht gleichzeitig  $R^7 = H$ , Cl oder  $OCH_3$  und  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^8 = H$  sind,

wenn  $R^{1b}$  und  $R^{2a}$  zusammen  $-CH=CH-CH_2-$  bilden und  $R^3$  H entspricht, nicht gleichzeitig  $R^7 = OCH_3$  oder  $C(O)NH_2$  und  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^8 = H$ ,  $R^5$  und  $R^7 = CH_3$  und  $R^6$  und  $R^8 = H$  oder  $R^5 = OCH_3$  und  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8 = H$  sind,



wenn  $R^{1b}$  und  $R^{2a}$  zusammen bilden und  $R^3$   $C_2H_5$  entspricht, nicht gleichzeitig  $R^7 = H, Cl, CH_3, OCH_3$  oder  $NO_2$  und  $R^5, R^6$  und  $R^8 = H$  oder  $R^5 = NO_2$  und  $R^6, R^7$  und  $R^8 = H$  sind;

5

oder

$R^1$  ausgewählt ist aus

10

$C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup> mit  $R^{19}$  ausgewählt aus

20

$C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, Aryl, Alkylheteroaryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

$R^2$  ausgewählt ist aus

H;  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach

substituiert oder unsubstituiert; wobei, wenn  $R^2$  Phenyl ist,  $R^1$  Aryl, O-Aryl oder S-Aryl sein muß,

$R^3$  ausgewählt ist aus

5 H;  $C_1$ - $C_{18}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{18}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{18}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15  $R^4$  ausgewählt ist aus

$R^{4a}$  oder  $ZR^{4a}$  mit  $Z = C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit  $R^{4a}$  ausgewählt aus

20 H;  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{12}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{12}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25  
30  $C(O)R^9$ ,  $C(O)OR^9$ ,  $C(S)R^9$ ,  $C(S)OR^9$  bzw.  $S(O_2)R^9$  mit  $R^9$  ausgewählt aus

H;  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder

mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

SR<sup>10</sup> mit R<sup>10</sup> ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C(NR<sup>11</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C(S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder C(S)NR<sup>11</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, wobei R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR<sup>14</sup>, OC(O)R<sup>14</sup>, OC(S)R<sup>14</sup>, C(O)R<sup>14</sup>, C(O)OR<sup>14</sup>, C(S)R<sup>14</sup>, C(S)OR<sup>14</sup>, SR<sup>14</sup>, S(O)R<sup>14</sup> bzw. S(O<sub>2</sub>)R<sup>14</sup>, wobei R<sup>14</sup> ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>16</sup>, C(NR<sup>15</sup>)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> NR<sup>15</sup>C(S)R<sup>16</sup>, C(S)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> oder C(S)NR<sup>15</sup>NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> oder S(O<sub>2</sub>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, wobei R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, O; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder

Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

$R^{15}$  und  $R^{16}$  oder  $R^{16}$  und  $R^{17}$  zusammen ein  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

$R^5$  und  $R^6$ ,  $R^6$  und  $R^7$  oder  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam  
 $=CR^{18}-CH=CH-CH=$  oder  $=CH-CR^{18}=CH-CH=$  bilden,  
 mit  $R^{18}$  ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, mit der Maßgabe, daß,

wenn  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8 = H$ ,

- nicht gleichzeitig  $R^1 = CH_3$ ,  $R^3 = H$  oder  $CH_3$  und  $R^2$  und  $R^5 = H$  sind;
- nicht gleichzeitig  $R^1$  unsubstituiertes Phenyl,  $R^3 = C_2H_5$  und  $R^2$  und  $R^5 = H$  sind;

wenn  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^8 = H$ ,

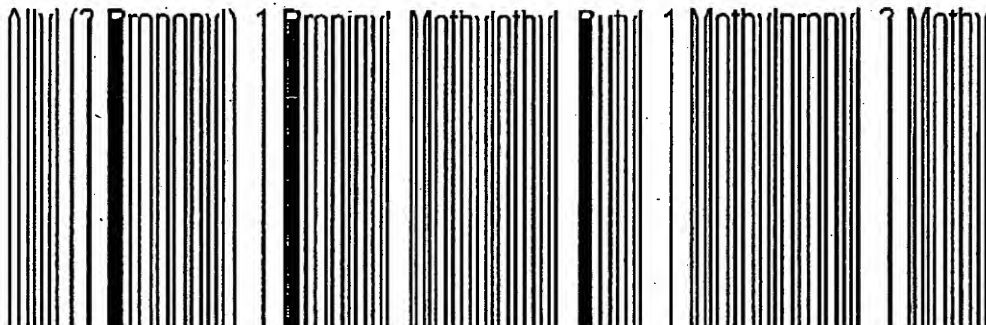
- nicht gleichzeitig  $R^1 = S$ -Phenyl,  $R^2 = H$ ,  $R^7 = Cl$  und  $R^3 = CH_3$  sind;  
oder
- nicht gleichzeitig  $R^1 = -S$ -2-Pyridinyl,  $R^2 = CH_3$ ,  $R^7 = OCH_3$  und  $R^3 = -CH_3-CH=CH_2$  sind; oder

wenn  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^7 = H$  und  $R^6$  und  $R^8 = Cl$ ,

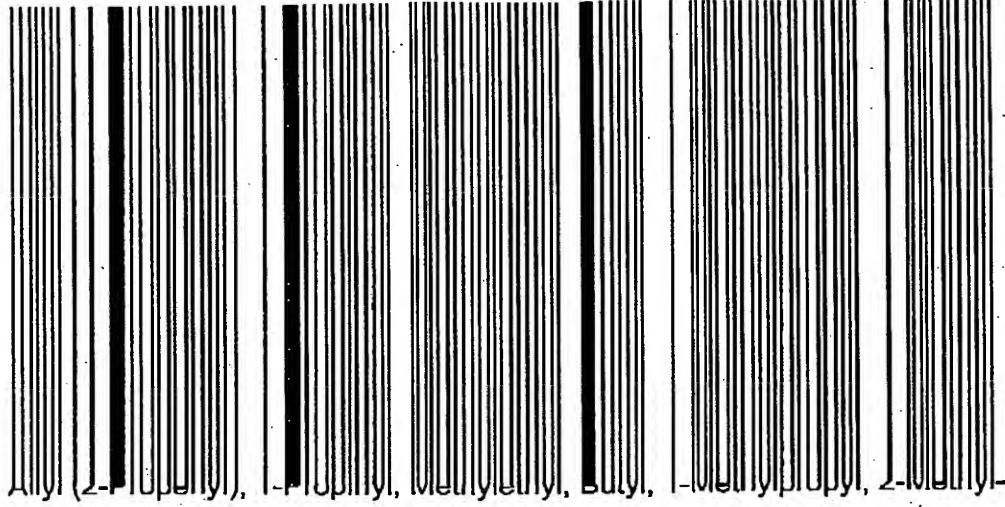
- nicht gleichzeitig  $R^1$  = Dioxalan und  $R^3$  =  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$  sind.

Die erfindungsgemäßen 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate bzw. ihre Salze zeigen eine deutliche analgetische Wirkung und sind auch NMDA-Antagonisten, die selektiv an der Glycin-Bindungsstelle angreifen, und.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht  $\text{C}_{1-2}$ -Alkyl für C1- oder C2-Alkyl,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl,  $\text{C}_{1-5}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4- oder C5-Alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl,  $\text{C}_{1-7}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Alkyl,  $\text{C}_{1-8}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl,  $\text{C}_{1-10}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-Alkyl und  $\text{C}_{1-18}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht  $\text{C}_{3-4}$ -Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl,  $\text{C}_{3-5}$ -Cycloalkyl für C3-, C4- oder C5-Cycloalkyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl,  $\text{C}_{3-8}$ -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl,  $\text{C}_{4-5}$ -Cycloalkyl für C4- oder C5-Cycloalkyl,  $\text{C}_{4-6}$ -Cycloalkyl für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl,  $\text{C}_{4-7}$ -Cycloalkyl für C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl,  $\text{C}_{5-6}$ -Cycloalkyl für C5- oder C6-Cycloalkyl und  $\text{C}_{5-7}$ -Cycloalkyl für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl,







G3068-Pritext-dc.doc

- nicht gleichzeitig  $R^1 = \text{Dioxalan}$  und  $R^3 = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$  sind.

Die erfindungsgemäßen 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate bzw. ihre Salze zeigen eine deutliche analgetische Wirkung und sind auch  
5 NMDA-Antagonisten, die selektiv an der Glycin-Bindungsstelle angreifen, und.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte,  
10 unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht  $C_{1-2}$ -Alkyl für C1- oder C2-Alkyl,  $C_{1-3}$ -Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl,  $C_{1-5}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4- oder C5-Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl,  $C_{1-7}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-,  
15 C6- oder C7-Alkyl,  $C_{1-8}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl,  $C_{1-10}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-Alkyl und  $C_{1-18}$ -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht  $C_{3-4}$ -Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl,  $C_{3-5}$ -Cycloalkyl für C3-, C4- oder C5-  
20 Cycloalkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl,  $C_{4-5}$ -Cycloalkyl für C4- oder C5-Cycloalkyl,  $C_{4-6}$ -Cycloalkyl für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl,  $C_{4-7}$ -Cycloalkyl für C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl,  $C_{5-6}$ -Cycloalkyl für C5- oder C6-Cycloalkyl  
25 und  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring,  
30 solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methyl-

propyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$  oder  $\text{CH}_2\text{OH}$  sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I,  $\text{NH}_2$ , SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ Resten zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von  $\text{CF}_3$  oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$ . Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und OH.

Unter dem Begriff  $(\text{CH}_2)_{3-6}$  ist  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  und  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  zu verstehen, unter  $(\text{CH}_2)_{1-4}$  ist  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  und  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  zu verstehen, etc.

Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-, Tetralinyl- oder Indanyl, insbesondere 9H-Fluorenyl- oder Anthracenyl-Reste, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können.

Beispielhaft seien aus der Gruppe der Heteroaryle Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin,

Isochinolin, Phthalazin, Benzo-1,2,5 thiadiazol, Benzothiazol, Indol, Benzotriazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Carbazol, Indol und Chinazolin aufgeführt.

5 Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit  $R^{22}$ ,  $OR^{22}$  einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem  $CF_3$ , einem CN, einem  $NO_2$ , einem  $NR^{23}R^{24}$ , einem  $C_{1-6}$ -Alkyl (gesättigt), einem  $C_{1-6}$ -Alkoxy, einem  $C_{3-8}$ -Cycloalkoxy, einem  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder einem  $C_{2-6}$ -Alkylen.

10

Dabei steht der Rest  $R^{22}$  für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl- oder Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

15

die Reste  $R^{23}$  und  $R^{24}$ , gleich oder verschieden, für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

20

oder die Reste  $R^{23}$  und  $R^{24}$  bedeuten zusammen  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{25}CH_2CH_2$  oder  $(CH_2)_{3-6}$ , und

25

der Rest  $R^{25}$  für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, oder Heteroaryl- Rest oder für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen.

30

Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine (hier meist an-)ionische Form annimmt bzw.

geladen ist und mit einem Gegenion (hier meist ein Kation) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind.

5

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen bzw. Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die  
 10 physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch mit  $\text{NH}_4^+$ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

15

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen bzw. Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert - als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich  
 20 sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze  
 25 bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1,6-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-  
 30 benzoessäure,  $\alpha$ -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz.

Im Sinne dieser Erfindung bevorzugt sind die substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen. Diese Salze werden im folgenden Beschreibungstext als „erfindungsgemäße Salze“ oder als „erfindungsgemäße Salze substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I“ bezeichnet. Allerdings sind die Begriffe „erfindungsgemäße Salze“ oder „erfindungsgemäße Salze substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I“ nicht unbedingt auf physiologisch verträgliche Salze der substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit Kationen bzw. Basen beschränkt, sondern können gegebenenfalls auch noch ausgewählte freie Basen oder freie Säuren oder physiologisch verträgliche Salze mit Anionen bzw. Säuren mitumfassen.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße Salze substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen  $R^4$  ausgewählt ist aus

H;  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$C(O)R^9$  mit  $R^9$  ausgewählt aus

H;  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl.

Dabei sind besonders bevorzugt erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen  $R^4$  ausgewählt ist aus

5 H;  $C_1$ - $C_{10}$ - Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; vorzugsweise H,  $CH_3$  oder  $C_2H_5$ , insbesondere H.

Ein bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen  $R^3$  ausgewählt ist aus

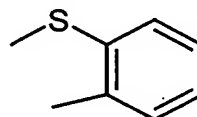
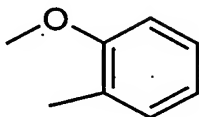
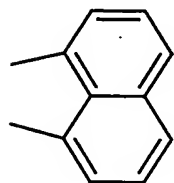
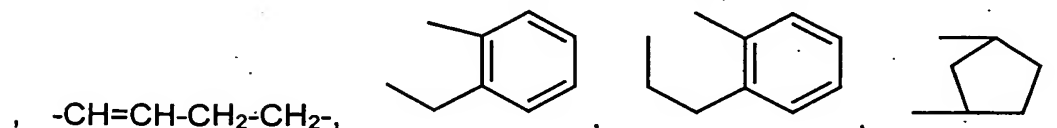
15 H;  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N oder O ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert

20 Dabei sind besonders bevorzugt erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen  $R^3$  ausgewählt ist aus

25 H;  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, Benzyl, oder Phenethyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H,  $CH_3$  oder  $C_2H_5$ , insbesondere H.

30 Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen  $R^1$  und  $R^2$  zusammen

-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (-CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub> mit n=3-6, vorzugsweise 3 oder 6, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-



oder

, vorzugsweise -

CH=CH-CH<sub>2</sub>- oder -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, insbesondere -CH=CH-CH<sub>2</sub>-,

5

bilden.

10

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand sind erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus

Phenyl, Naphtyl oder Anthracenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; OR<sup>19</sup> oder SR<sup>19</sup> mit R<sup>19</sup> ausgewählt aus

15

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

vorzugsweise Anthracenyl, Naphthyl oder insbesondere Phenyl, unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert mit einem Substituenten ausgewählt aus:

25

F, Cl, Br, I, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl, Propyl (n- Propyl, i-Propyl), Butyl (n- Butyl, i-Butyl, t- Butyl), Carboxy, Nitro, Benzyloxy, Phenyl, Hydroxy, Phenoxy, Trifluormethyl, Dioxolyl oder SCH<sub>3</sub>



oder OR<sup>19</sup> oder SR<sup>19</sup> mit R<sup>19</sup> ausgewählt aus

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere Phenyl, Naphtyl und Antracényl unsubstituiert; O-Hydroxyethyl, Ethoxynaphtyl, 4-Hydroxy-3Methoxyphenyl, 4-Propoxyphenyl, 2,3,4-Trimethylphenyl, 2,4,5-Trimethoxyphenyl, SCH<sub>3</sub>, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Biphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 4-Methylhydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Chlor-methylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 3,5-Bis(Trifluormethyl)phenyl, 4-Acetoxyphenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Benzyloxyphenyl, S-Phenyl oder 6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl.

Dabei sind ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Anmeldung erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, Phenyl, unsubstituiert; 4-Methoxyphenyl oder CH<sub>3</sub>, insbesondere H.

Ein bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{NO}_2$ ;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkenyl oder  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR<sup>14</sup>; C(O)R<sup>14</sup>, C(O)OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, wobei R<sup>14</sup> ausgewählt ist aus H;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkenyl oder  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>16</sup>, wobei R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, O;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkenyl oder  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

Dabei sind besonders bevorzugt erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

OR<sup>14</sup>, C(O)R<sup>14</sup>, C(O)OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, wobei R<sup>14</sup> ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10

vorzugsweise R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, mit R<sup>14</sup> ausgewählt aus

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

20

insbesondere R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, t-Butyl, i-Butyl, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -O-Phenyl.

25

Dabei sind ganz besonders erfindungsgemäße Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I bevorzugt, in denen

30

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> H sowie R<sup>7</sup> Cl oder  
R<sup>5</sup> und R<sup>7</sup> H sowie R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> Cl bedeuten.

Bevorzugte Gegenstände sind insbesondere die erfindungsgemäßen Salze folgender substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate:

5

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure,

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure,

6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

10

4-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

15

6-Iod-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

20

5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

25

5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

30

5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

- 5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
- 5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
- 5 5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
- 7,8-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 6-Cyano-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-  
10 carbonsäure
- 6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-carbonsäure
- 8-Methoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-  
15 carbonsäure
- 5,6,8-Trichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-  
carbonsäure
- 20 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-8-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 6-Iod-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 4-(4-Ethoxy-3-methoxy-phenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-  
25 carbonsäure
- 4-(2-Ethoxy-naphthalen-1-yl)-6-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 8-Chlor-4-(4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure  
30
- 4-(2,4-Dimethoxy-3-methylphenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-  
carbonsäure

- 4-Anthracen-9-yl-6-chlor-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 6-sec-Butyl-4-naphthalen-1-yl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 5 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 8-Chlor-6-fluor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 10 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 15 8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 4-(4-Brom-phenyl)-6-chlor-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 7,8-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 20 6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 4-(2-Chlor-phenyl)-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 25 6-Brom-8-chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 6-Brom-4-(2-bromphenyl)-8-chlor-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 30 4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-methylsulfanyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6-Cyano-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-carbonsäure

1,3-Dichlor-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure;

wobei besonders das 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz oder das 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz, insbesondere das 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz, bevorzugt ist.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Salze eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I in Form ihres Alkali-Salzes, vorzugsweise des Natrium- oder Kalium-Salzes, insbesondere des Natrium-Salzes.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer Salze eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats.

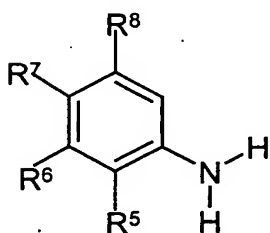
In der Literatur sind verschiedene Verfahren zur Darstellung von Tetrahydrochinolinen beschrieben:

- ein Festphasen-Ansatz (WO 98/34111),
- mehrstufige Prozessführungen (WO 98/42673; Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters Vol. 2, S. 371, 1992; Journal of Heterocyclic Chemistry Vol. 25, S. 1831, 1988; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I (1989), Seite 2245) oder
- ein Lewis-Säure-katalysiertes "Eintopf"-Verfahren (Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1999, S. 651; Journal of the American Chemical Society, Vol. 118, S. 8977, 1996).

Alle diese Verfahren weisen aber klar einige Nachteile auf.

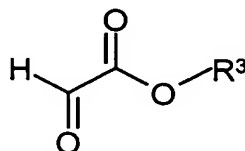
Abweichend von diesen ist das hier beschriebene sog. Grundverfahren ein Trifluoressigsäure vermitteltes – vorzugsweise "Eintopf"- Verfahren, bei dem je eine aromatische Amin-, Aldehyd- und elektronenreiche Olefinkomponente miteinander reagieren.

Zunächst werden in dem Grundverfahren substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^4 = H$ , während die anderen Reste eine der bereits genannten Bedeutungen haben, hergestellt. Dabei werden Aniline gemäß Formel II, in denen  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander jeweils eine der bereits angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind,

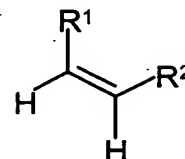


II

+



+



III

IV



mit Glyoxalsäureester oder gegebenenfalls Glyoxalsäure gemäß Formel III und Olefinen gemäß IV, in denen  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander jeweils eine der bereits angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind, mit Trifluoressigsäure zwischen 0°C und 100°C umgesetzt werden. Dabei ist es bevorzugt, daß die Reaktionsdauer 0.25 – 12 h, vorzugsweise maximal 2h, beträgt, die Reaktion bevorzugt bei Temperatur zwischen 20 und 40°C, vorzugsweise Raumtemperatur, erfolgt und/oder die Reaktion eine Eintopfreaktion ist. Nach Abschluß dieses Grundverfahrens können gegebenenfalls bestehende Estergruppen verseift werden und/oder gegebenenfalls kann das entstehende Produkt des Grundverfahrens zur Salzbildung mit einer starken Base, die bereits das gewünschte Kation enthalten kann, in Verbindung gebracht werden.

Ein entscheidender Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß das Verfahren gemäß einer Dominoreaktion (Iminbildung und nachgeschaltete Aza-Diels-Alder-Reaktion) sehr selektiv bei zudem guten Ausbeuten zu den gewünschten Systemen führt.

Ohne einen Knüpfungs- bzw. Abspaltungsschritt durchführen zu müssen, wie im Falle des solid phase-Ansatzes, ferner ohne Aufreinigung der Zwischenstufen - wie im Falle der beschriebenen Lösungsschemie - unterscheidet sich das erfindungsgemäße Verfahren neben seiner einfachen Durchführbarkeit ferner durch seine Aufreinigungsmethode. Durch mehrmaliges Waschen mit unpolaren Lösungsmitteln, wie beispielsweise *n*-Hexan lassen sich größtenteils die Produkte in hoher Reinheit erhalten. Anderenfalls gelingt ihre Aufreinigung mittels Säulenchromatographie. Insbesondere lassen sich Verbindungen der Formel I durch die Waschprozesse mit unpolaren Lösungsmitteln - wie beispielsweise *n*-Hexan - oder durch Kristallisation ihrer Salze diastereomerenrein erhalten.

Allgemein wird bei einer günstigen Form des Herstellungsverfahrens nach Abschluß der Bildung einer Verbindung nach Formel I die Verbindung mit

einer starken Base, die bereits das gewünschte Kation enthalten kann, in Verbindung gebracht und das entstehende erfindungsgemäße Salz anschließend gereinigt.

- 5 Die meisten der hier eingesetzten Reagenzien, insbesondere nach Formel II, III und IV sind käuflich zu erwerben oder können durch einfache, dem Fachmann bekannte Syntheseschritte hergestellt werden.

10 Im Anschluß an das Grundverfahren können in Folgereaktionen die gemäß dem Grundverfahren entstandenen Produkte gemäß dem Fachmann bekannter Vorgehensweise zu erfindungsgemäßen Folgeprodukten gemäß Formel I umgesetzt werden, wobei zunächst der Wasserstoff an  $R^4$  substituiert wird.

15 So kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^4 = \text{Alkylformyl, Acyl, Sulfenyl und Sulfonyl}$  sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit entsprechenden Chlor- oder Fluorformiaten, Säurechloriden, Sulfenylchloriden und Sulfonylchloriden in Gegenwart einer Base, 20 vorzugsweise Triethylamin, Pyridin oder NaOH in Wasser, Dioxan-Wasser- oder THF-Wasser-Gemischen bei einer Temperatur zwischen 0-20°C umgesetzt werden (J. Org. Chem. 1989, 54, 5574-5580).

25 Ebenso kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^4 = \text{C(S)NR}^{11}\text{R}^{12}$  sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit einem Thionierungsreagenz, vorzugsweise Lawessons Reagenz (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiaphosph-etan), in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise THF oder Toluol bei einer Temperatur von 30- 30 50°C umgesetzt werden.

Oder es kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^4 = \text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$  oder

C(S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit Kaliumcyanat oder Kaliumisothiocyanat in Wasser bei Temperaturen bis zu 100°C bzw. mit organischen Isocyanaten oder Isothiocyanaten in Alkoholen, vorzugsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur, umgesetzt werden.

Weiter kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^4 = C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$  sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt unter alkalischen Bedingungen mit O-Methylisoharnstoffen oder S-Methylisothio-harnstoffen bei Temperaturen von 20-50°C, vorzugsweise ethanolische oder methanolische NaOH oder KOH umgesetzt werden.

Weiter kann auch, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^4 = C(O)NR^{11}R^{12}$  sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt in Wasser/Eisessig bei 30-60°C mit Propanon-2-semicarbazon umgesetzt werden.

Ebenso kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^4 = C(S)NR^{11}R^{12}$  sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt in Wasser/NaOH bei 30-60°C mit CS<sub>2</sub> und Hydrazinen umgesetzt werden.

Als letzte hier zu nennende Möglichkeit kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit  $R^4 =$  Alkyl, Benzyl oder Phenethyl sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit einem entsprechenden Alkylierungshalogenid, Benzylhalogenid oder Phenethylhalogenid und einer geeigneten Base, vorzugsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert-butylat, in einem Lösungsmittel, beispielsweise Ethanol zwischen 0 und 100°C umgesetzt wird (J. Org. Chem. 1947, 12, 760; Zh. Obshch. Khim 1942, 12, 418).

Unter vielen der genannten Reaktionsbedingungen können OH- SH und NH<sub>2</sub>-Gruppen möglicherweise unerwünschte Nebenreaktionen eingehen. Es ist daher bevorzugt, diese mit Schutzgruppen zu versehen oder im Falle von NH<sub>2</sub> durch NO<sub>2</sub> zu ersetzen und vor der Aufreinigung des Endprodukts die Schutzgruppe abzuspalten, bzw. die NO<sub>2</sub>-Gruppe zu reduzieren. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher eine Abwandlung der oben beschriebenen Verfahrens, bei dem in den Ausgangsverbindungen mindestens eine OH-Gruppe durch eine OSi(Ph)<sub>2</sub>tert-Butyl-Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine NH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine NO<sub>2</sub>-Gruppe ersetzt wurde und vor der Aufreinigung des Endprodukts mindestens eine - vorzugsweise alle - OSi(Ph)<sub>2</sub>tert-Butyl-Gruppe/n, mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - p-Methoxybenzylgruppe/n mit einem Metallamin, bevorzugt Natriumamin, abgespalten und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - NO<sub>2</sub>-Gruppe/n zu NH<sub>2</sub> reduziert wird.

Weiter sind Carbonsäure- oder Thiocarbonsäure-Gruppen unter den genannten Reaktionsbedingungen unter Umständen nicht stabil, so daß es bevorzugt ist, deren Methylester in den Reaktionen einzusetzen und das Verfahrensprodukt anschließend mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol bei 40°C – 60°C zu verseifen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eine Abwandlung der oben beschriebenen Verfahren, in dem vor der Aufreinigung des Endprodukts ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer C(O)OCH<sub>3</sub>- OC(O)OCH<sub>3</sub>- und/oder C(S)OCH<sub>3</sub>-Gruppe mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol oder Ethanol bei 0°C - 100°C, vorzugsweise 40°C – 60°C, verseift wird.

Daher kann es auch günstig sein, zur Herstellung (erfindungsgemäßer Salze) substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit R<sup>3</sup> = H für das Grundverfahren Ausgangsprodukte gemäß Formel III zu verwenden, in denen R<sup>3</sup> ≠ H und R<sup>3</sup> vorzugsweise Alkyl,

insbesondere  $\text{CH}_3$  und  $\text{C}_2\text{H}_5$  sind, einzusetzen. Nach dem Grundverfahren und auch den möglicherweise daran anschließenden Folgereaktionen wird das Reaktionsprodukt mit einer entsprechenden Base, vorzugsweise NaOH (beispielsweise 6N) oder KOH, in Ethanol oder Methanol, bei Temperaturen  
5 zwischen 0-100 °C, vorzugsweise 40°C – 60°C, verseift (Organikum, 1990, S. 418).

Die erfindungsgemäßen Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als  
10 pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein erfindungsgemäßes Salz eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß  
15 Formel I in Form des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen bzw. Basen; auch in Form des Razemats; Enantiomers, Diastereomers, insbesondere Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden und enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen Salz eines substituierten Tetrahydrochinolinderivats je  
20 nach galenischer Form gegebenenfalls Trägermaterialien Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder  
25 örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative  
30

Applikation      Lösungen,      Suspensionen,      leicht      rekonstituierbare  
Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Salze substituierter  
Tetrahydrochinolinderivate in einem Depot in gelöster Form oder in einem  
Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden  
5      Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder  
perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen  
Salze substituierter Tetrahydrochinolinderivate verzögert freisetzen. Die an  
den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit  
vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem  
10      Schweregrad der Erkrankung. Üblichweise werden 2 bis 500 mg/kg  
wenigstens eines erfindungsgemäßen Salzes substituierter  
Tetrahydrochinolinderivats der Formel I appliziert.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Salze substituierter 1,2,3,4-  
15      Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate zur Schmerzbehandlung,  
insbesondere chronischer und neuropathischer Schmerzen, aber auch bei  
Migräne eingesetzt, so daß ein weiterer Erfindungsgegenstand die  
Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen Salzes eines  
substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß  
20      Formel I auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere,  
insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder  
eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers zur Herstellung eines  
Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere des  
neuropathischen und/oder chronischen Schmerzes, und/oder zur  
25      Behandlung von Migräne ist.

Aus der Affinität an den NMDA-Rezeptor ergeben sich weitere  
Anwendungsgebiete, da NMDA-Antagonisten bekanntermaßen u.a. eine  
neuroprotektive Wirkung haben und daher auch gut bei mit  
30      Neurodegeneration und –schädigung einhergehenden Krankheitsbildern, wie  
Morbus Parkinson und Morbus Huntington etc. eingesetzt werden können.  
Weitere Indikationen der erfindungsgemäßen NMDA-Antagonisten sind

Epilepsie, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, die mit Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch einhergehenden Entzugerscheinungen, der Schlaganfall, sowie damit zusammenhängend cerebrale Ischämien, cerebrale Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie, sowie auch der Einsatz zur Anxiolyse und in der

5 Anästhesie. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder

10 eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Ototoxizität, Entzugerscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem,

15 Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.

Überraschenderweise hat es sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats auch für weitere Indikationen, insbesondere zur

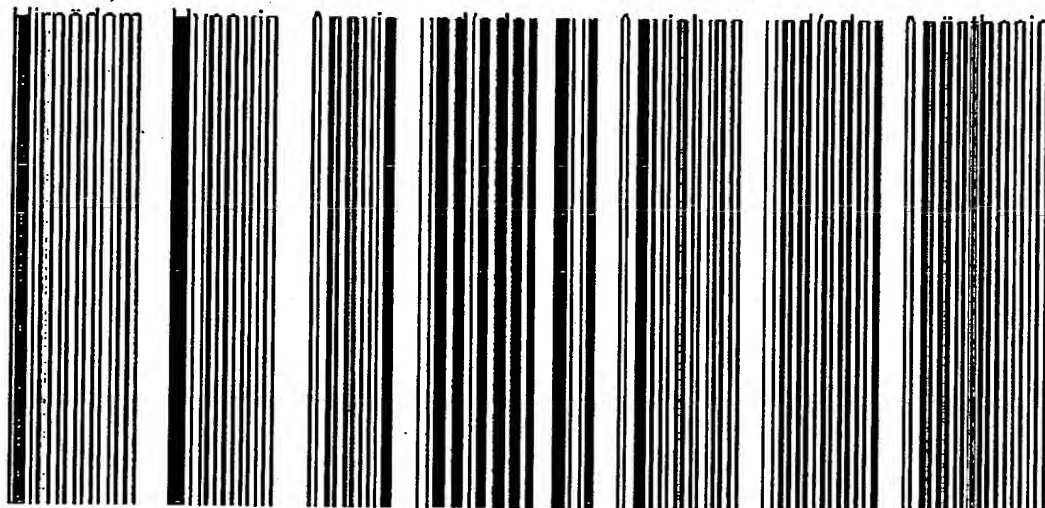
20 Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe sehr geeignet sind. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere,

25 insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe

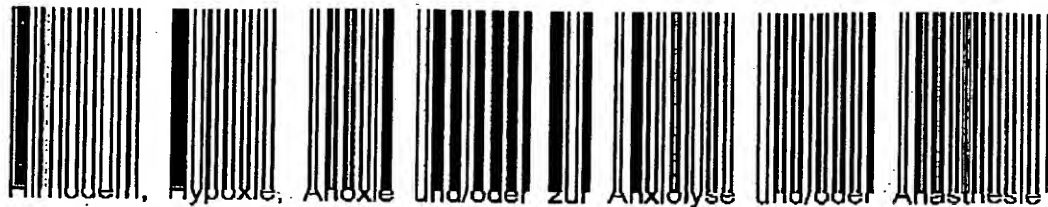
30 Aber auch in anderen Indikationen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksam. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß

Formel I auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung medizinisch relevanter Symptome benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers, oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels. Die Erfindung betrifft insbesondere entsprechende Verfahren zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem und/oder chronischem Schmerz und/oder zur Behandlung von Migräne zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe, zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten,







Hirndruck, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie  
oder zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer,  
30 Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens,  
Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie  
inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen-  
und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, kardiovaskulären

G3068-Printext-de.doc

Formel I auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung medizinisch relevanter Symptome benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen Salzes eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers, oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels. Die Erfindung betrifft insbesondere entsprechende Verfahren zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem und/oder chronischem Schmerz und/oder zur Behandlung von Migräne zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe, zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, Entzugerscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie oder zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, kardiovaskulären

Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

- 5 Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

## Beispiele

10

Die folgenden Beispiele zeigen erfindungsgemäße Verbindungen sowie deren Darstellung und mit diesen durchgeführte Wirksamkeitsuntersuchungen.

- 15 Dabei gelten generell folgende Angaben:

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc. oder synthetisiert).

20

Insbesondere werden einige der eingesetzten Verbindungen vor der unten beschriebenen Grundsynthese als Synthesebausteine nach bekannten Synthesevorschriften synthetisiert.

- 25 Die dünschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

30

Die Analytik erfolgte über ESI-Massenspektroskopie.

Die Verbindungen sind numeriert, wobei die Angabe in Klammern grundsätzlich der Nummer der zugeordneten Verbindung entspricht.

### Beispiel 0

#### Grundverfahren zur Herstellung der Grundverbindungen gemäß Formel I.

a) Je ein Äquivalent Anilinderivat und Trifluoressigsäure werden unter Rühren bei Raumtemperatur in 6 ml/mmol Acetonitril gelöst und anschließend 1,1 Äquivalente Ethylglyoxalat (50 % in Toluol) bzw. 1,1 Äquivalente Glyoxalsäuremonohydrat zugegeben. Nach zehn Minuten werden hierzu 3 Äquivalente der Olefin-Komponente zugesetzt und der Verlauf der Reaktion durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (Laufmittelsystem Diethylether / Hexan, 1:1). Die Reaktion ist nach 2 Stunden beendet (DC-Kontrolle). Der Reaktionsansatz wird mit einem Überschuß an gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und die organische Phase drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und nach Einengen durch Umkristallisation bzw. Kieselgel-Chromatographie isoliert. Die Charakterisierung der 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-2-carbonsäureester erfolgt durch ESI-Massenspektrometrie.

b) Optionale anschließende Darstellung der freien 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäuren.

Der zuvor beschriebene 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäureester (1 Äquivalent) wird in 4 ml/mmol Ethanol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 1,2 Äquivalenten wässriger 6N Natronlauge versetzt. Der Verlauf der Ester-Verseifung wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (Laufmittelsystem Diethylether / Hexan, 1:1) und ist nach 30 Minuten beendet (DC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wird am

Rotationsverdampfer eingengt, in ca. 10 ml Wasser aufgenommen und mit 32 %-iger HCl auf pH 1 eingestellt. Die wäßrige Lösung wird fünf Mal mit Diethylether extrahiert und nach Trocknen über Magnesiumsulfat eingengt.

5

### Automatisiertes Verfahren

10

Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde mit einem Rührer versehen und mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde in den auf 20 °C temperierten Rührblock gestellt. Anschließend wurden nacheinander die folgenden Reagenzien hinzupipettiert:

15

- 1 ml einer Lösung aus Trifluoressigsäure, 0,1 M, und Anilinkomponente, 0,1 M, in Acetonitril;
- 1 ml einer 0,11 M Lösung des Aldehyds in Acetonitril;
- 1 ml einer 0,3 M Lösung des Olefins in Acetonitril.

20

Das Reaktionsgemisch wurde bei 20 °C in einem der Rührblöcke 10 h lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung abfiltriert. Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit je 1,5 ml einer 7,5% NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gespült.

25

Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Vortexer mit 2 ml Ethylacetat versetzt und geschüttelt. Zur Ausbildung der Phasengrenze wurde in der Zentrifuge kurz zentrifugiert. Die Phasengrenze wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde die wäßrige Phase erneut mit 2 ml Ethylacetat versetzt, geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO<sub>4</sub> (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt.

30

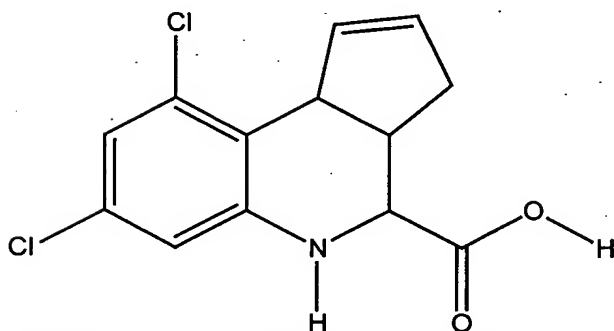
Die Charakterisierung der freien 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-2-carbonsäure bzw. des -esters erfolgt durch ESI-Massenspektrometrie.

Grundsätzlich kann sich bei Verbindungen mit  $R3 \neq H$  sowohl nach automatisierten wie normalem Grundverfahren eine Verseifung nach dem Fachmann bekannten Methoden anschliessen, so beispielsweise mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol oder Ethanol bei  $0^{\circ}C - 100^{\circ}C$ , vorzugsweise  $40^{\circ}C - 60^{\circ}C$ .

Die nun folgenden Beispiele 1 bis zeigen die Herstellung der Grundverbindungen gemäß Formel I nach einem der Verfahren nach Beispiel 0, von denen im Anschluß an die jeweils beschriebene Herstellung erfindungsgemäße Salze hergestellt werden.

### Beispiel 1

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure (1)



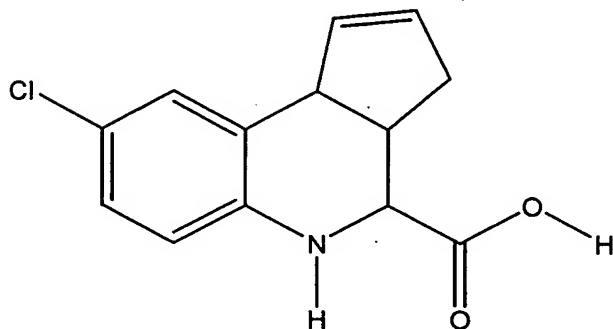
Verbindung 1 wurde mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol verseift. Die ethanolische Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 6N HCl versetzt und die wäßrige Lösung dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI)  $m/z$ : 284 ( $M^+$ ).

### Beispiel 2

5            8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure  
(2)



Verbindung 2 wurde mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol  
verseift. Die ethanolische Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt,  
10 der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 6N HCl versetzt und die wäßrige  
Lösung dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser  
neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am  
Rotationsverdampfer eingeeengt.

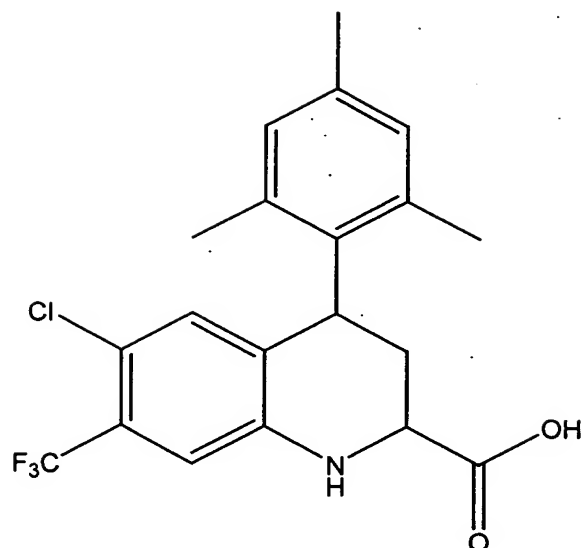
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

15

MS (EI)  $m/z$ : 250 ( $M^+$ ).

### Beispiel 3

20



6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**3**)

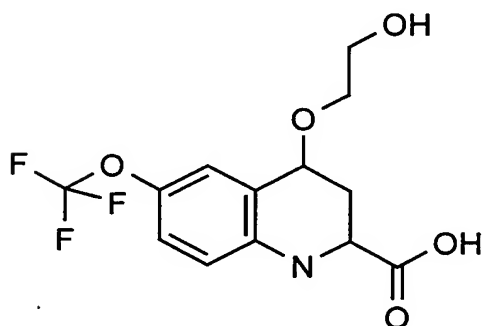
- 5 Verbindung 3 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chlor-4-trifluormethylanilin, 5.5 mmol Glyoxalsäure-Monohydrat und 15.0 mmol 2,4,6-Trimethylstyrrol in 30 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10

MS (EI)  $m/z$  398.1 ( $M^+$ )

#### Beispiel 4



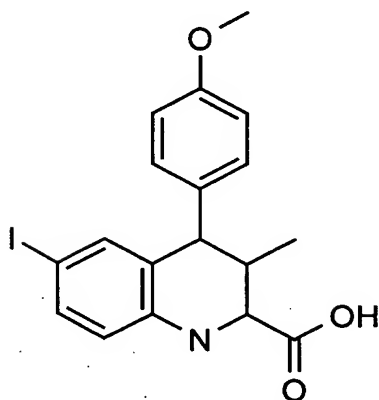
- 15 4-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**4**)



Verbindung 4 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-(Trifluormethoxy)-anilin, Glyoxylsäure und Ethylenglykolmonovinylether dargestellt.

5

### Beispiel 5



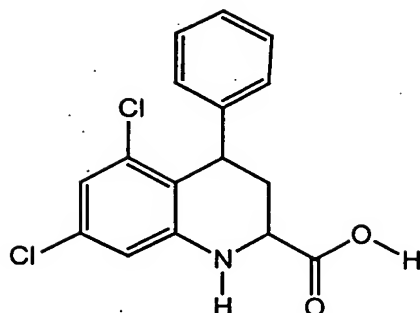
10

6-Iod-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (5)

15

Verbindung 5 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Iodanilin, Glyoxylsäure und trans-Anethol dargestellt.

### Beispiel 6



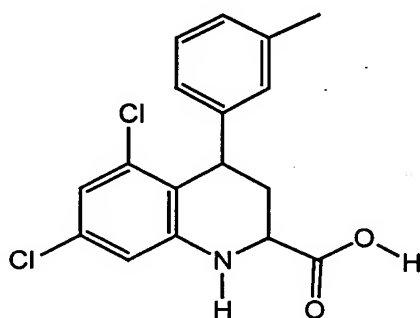
5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (6)

Verbindung **6** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Styrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: ( $M^+$ ) 315

### Beispiel 7



5,7-Dichlor-4-*m*-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (7)

Verbindung **7** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril

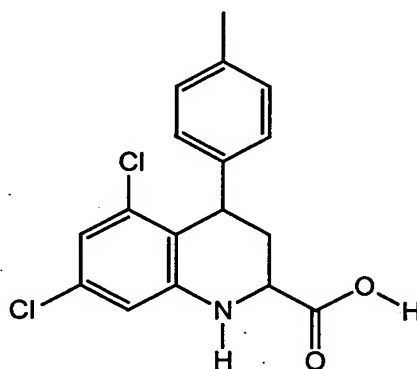
dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5 MS (EI) m/z: ( $M^+$ ) 335

### Beispiel 8

10



5,7-Dichlor-4-*p*-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (8)

15

Verbindung **8** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

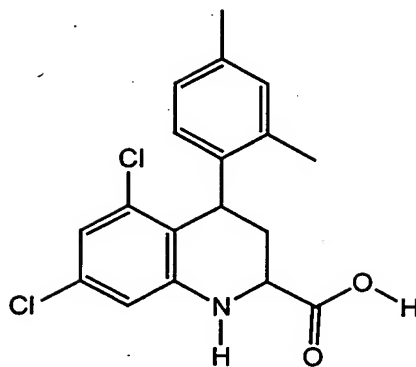
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20

MS (EI) m/z: ( $M^+$ ) 335

### Beispiel 9

46



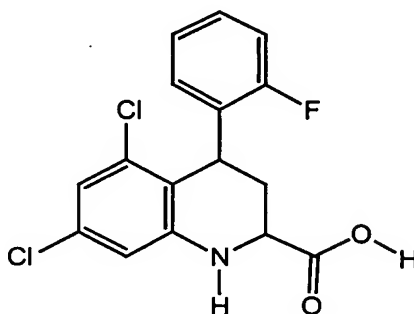
5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (9)

Verbindung **9** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2,4-Dimethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: ( $M^+$ ) 349

### Beispiel 10



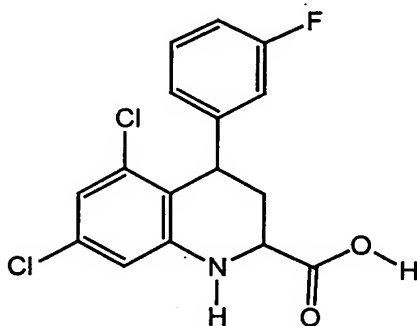
5,7-Dichlor-4-(2-fluoro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (10)

Verbindung **10** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: ( $M^+$ ) 339

### Beispiel 11

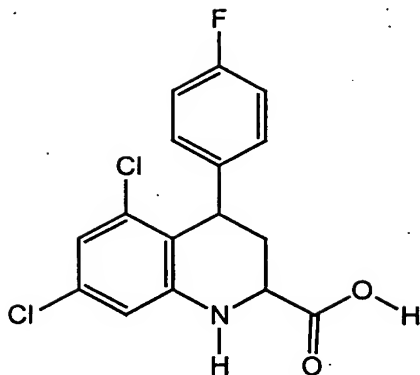


5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**11**)

Verbindung **11** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: ( $M^+$ ) 340

**Beispiel 12**

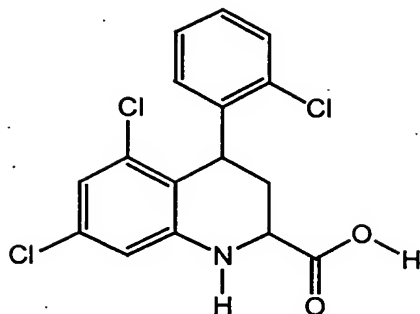
5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (12)

- 5 Verbindung **12** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.
- 10 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: ( $M^+$ )340

15

**Beispiel 13**



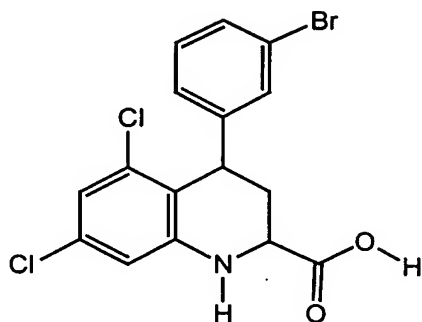
5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (13)

Verbindung **13** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: ( $M^+$ )356

#### Beispiel 14



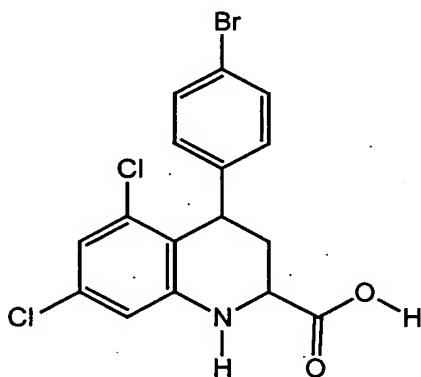
4-(3-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (14)

Verbindung **14** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M<sup>+</sup>)401

### Beispiel 15



4-(4-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**15**)

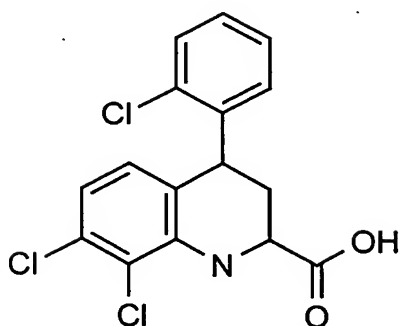
Verbindung **15** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:



MS (EI) m/z: (M<sup>+</sup>)401

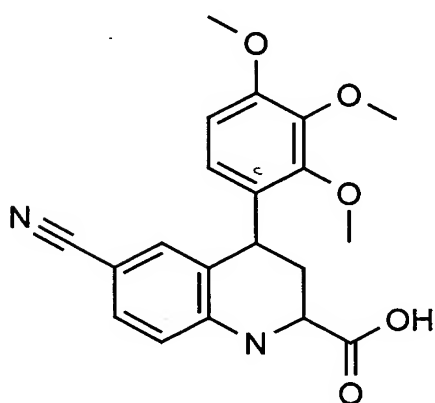
### Beispiel 16



7,8-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**16**)

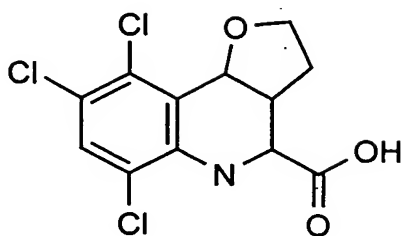
Verbindung **16** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2,3-Dichloranilin, Glyoxylsäure und 2-Chlorstyrol dargestellt.

### Beispiel 17



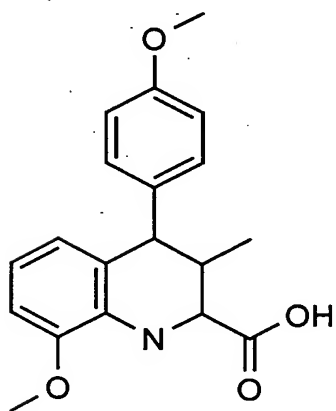
6-Cyano-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**17**)

Verbindung **17** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Aminobenzonitril, Glyoxylsäure und 2,3,4-Tetramethoxystyrol dargestellt.

**Beispiel 18**

6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-carbonsäure (**18**)

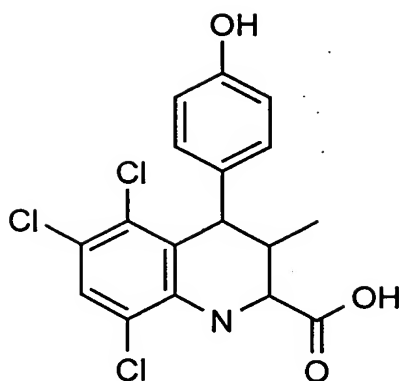
Verbindung **67** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2,4,5-Trichloranilin, Glyoxylsäure und 2,3-Dihydrofuran dargestellt.

**Beispiel 19**

8-Methoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**19**)

Verbindung **19** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2-Methoxyanilin, Glyoxylsäure und *trans*-Anethol dargestellt.

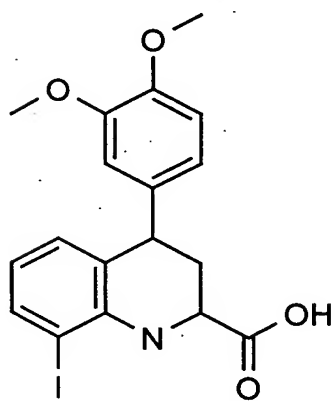
**Beispiel 20**



5,6,8-Trichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**20**)

Verbindung **20** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2,3,5-Trichloranilin, Glyoxylsäure und 2-Propenylphenol dargestellt.

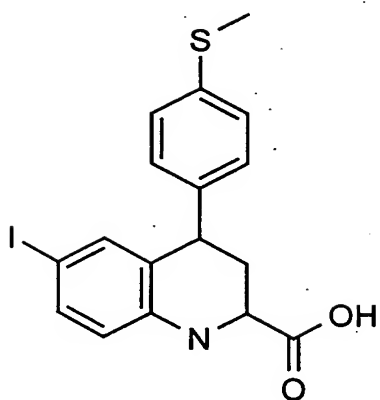
#### Beispiel 21



4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-8-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**21**)

Verbindung **21** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2-Iodanilin, Glyoxylsäure und 3,4-Dimethoxystyrol dargestellt.

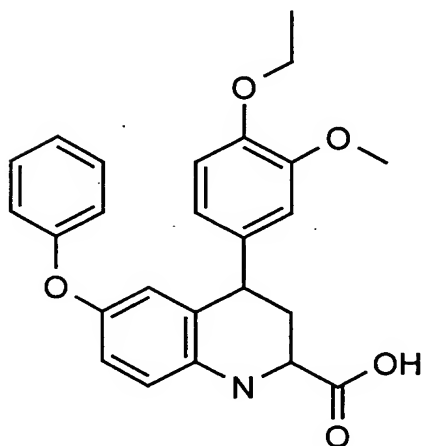
#### Beispiel 22



6-Iod-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure  
(22)

Verbindung **22** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Iodanilin, Glyoxylsäure und 1-Methylsulfanyl-4-vinylbenzol dargestellt.

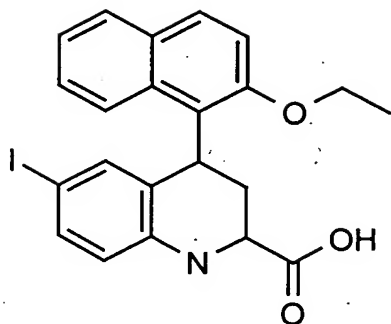
### Beispiel 23



4-(4-Ethoxy-3-methoxy-phenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (23)

Verbindung **23** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Phenoxyanilin, Glyoxylsäure und 1-Ethoxy-2-methoxy-4-vinyl-benzol dargestellt.

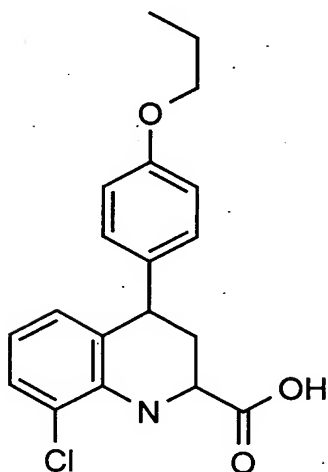
### Beispiel 24



4-(2-Ethoxy-naphthalen-1-yl)-6-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (24)

- 5 Verbindung **24** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Iodanilin, Glyoxylsäure und 2-Ethoxy-1-vinylnaphthalin dargestellt.

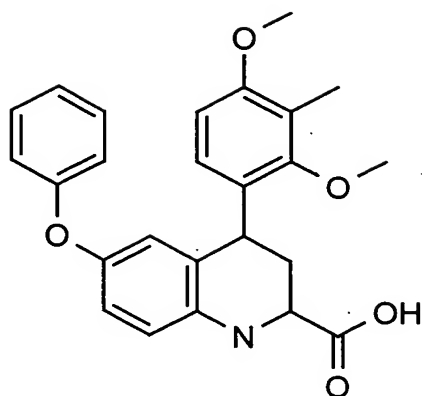
#### Beispiel 25



8-Chlor-4-(4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (25)

- 15 Verbindung **25** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2-Chloranilin, Glyoxylsäure und 4-Propoxystyrol dargestellt

#### Beispiel 26



4-(2,4-Dimethoxy-3-methylphenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**26**)

- 5 Verbindung **26** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Phenoxyanilin, Glyoxylsäure und 2,4-Dimethoxy-3-methylstyrol dargestellt

Die Beispiele 27 bis 102 wurden analog dargestellt.

10

Beispiel	Name
27	4-Anthracen-9-yl-6-chlor-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
28	6-sec-Butyl-4-naphthalen-1-yl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
29	4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
30	8-Chlor-6-fluor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
31	4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
32	6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
33	8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
34	4-(4-Brom-phenyl)-6-chlor-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
35	7,8-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
36	6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
37	4-(2-Chlor-phenyl)-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
38	6-Brom-8-chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
39	6-Brom-4-(2-bromphenyl)-8-chlor-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
40	4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-methylsulfanyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
41	6-Cyano-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
42	8-Chlor-6-fluor-34-bis-(4-methoxy-phenyl)-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester
43	5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
44	5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
45	5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
46	1,3-Dichlor-5,6,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-carbonsäure

47	1,3-Dichlor-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäure
48	5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
49	7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure

### Beispiel 50

Rezeptorbindung (Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals)

5

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde an Hirnmembran-homogenaten (Homogenat von Cortex- und Hippocampus-Areal aus dem Hirn von männlichen Ratten, Stamm Wistar) durchgeführt [B.M. Baron , B.W. Siegel, B.L. Harrison, R.S. Gross, C. Hawes and P.Towers, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279, S. 62, 1996].

10

15

20

25

30

Hierzu wurde Cortex und Hippocampus aus frisch entnommenen Rattengehirnen freipräpariert und in 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Saccharose pH 7,4 (10 ml/g Frischgewicht) mit einem Potter-Homogenisator (Fa. Braun/Melsungen 10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und anschließend für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der erste Überstand wurde gesammelt und das Sediment erneut mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Saccharose pH 7,4 (5 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde mit dem Überstand aus der ersten Zentrifugation vereinigt und bei 17.000 g für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand nach dieser Zentrifugation wurde verworfen und das Membran-sediment mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 8,0 (20 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert.

Anschließend wurde das Membranhomogenat für 1 Stunde bei 4°C inkubiert für 30 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde

verworfen und das Zentrifugen-röhrchen mit dem Membransediment mit Parafilm verschlossen und für 24 Stunden bei -20°C eingefroren. Am folgenden Tag wurde das Membransediment aufgetaut und mit eiskaltem 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,1 % Saponin (w/v) pH 7,0 (10 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und anschließend für 20 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde verworfen und das Sediment in einem kleinen Volumen mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 (ca. 2 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert. Nach Bestimmung des Proteingehaltes wurde das Membranhomogenat mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 10 mg Protein/ml eingestellt und in Aliquoten bis zur Testung eingefroren.

Für den Rezeptorbindungstest wurden Aliquote aufgetaut 1:10 mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 verdünnt, mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 60 Minuten bei 55.000 g bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und das Membransediment mit eiskaltem 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 1 mg/ml eingestellt und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und unter Rühren auf einem Magnetrührer im Eisbad in Suspension gehalten. Von diesem Membranhomogenat wurden jeweils 100 µl je 1 ml-Ansatz im Rezeptorbindungstest eingesetzt (0,1 mg Protein/ml im Endansatz).

Im Bindungstest wurde als Puffer 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 sowie als radioaktiver Ligand 1 nmol/l (<sup>3</sup>H)-MDL 105.519 (B.M. Baron et al. 1996) eingesetzt. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 1 mmol/l Glycin bestimmt.

In weiteren Ansätzen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung an die Glycin-Bindungsstelle des



NMDA-Rezeptorkanals ermittelt. Die jeweiligen Dreifachansätze wurden über 120 Minuten bei 4°C inkubiert und anschließend zur Bestimmung des an das Membranhomogenat gebundenen radioaktiven Liganden mittels Filtration durch Glasfaser-Filtermatten (GF/B) geerntet. Die auf den Glasfaser-Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator im  $\beta$ -Counter gemessen.

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde als  $IC_{50}$  (Konzentration mit 50 % Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet und ist in Tabelle 1 nach Umrechnung (nach der Cheng-Prussoff-Beziehung) als  $K_i$ -Wert (Mittelwert von 3 unabhängigen Versuchen) angegeben oder als prozentualer Anteil des zuvor gebundenen radioaktiven Liganden s.o., der bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{mol/l}$  der zu testenden erfindungsgemäßen Substanz aus seiner spezifischen Bindung verdrängt wird.

Tabelle 1

Beispiel	GlycinBindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals	
	$K_i$ ( $\mu\text{mol/l}$ )	Verdrängung (% ,10 $\mu\text{mol/l}$ )
<b>2</b>	<b>0.3</b>	<b>100</b>

**Beispiel 51**

NMDA/Glycin-induzierte Ionenströme an RNA-injizierten *Xenopus* Oocyten

Die Untersuchung zur Bestimmung von Funktionsänderungen des NMDA-Rezeptorkanals durch die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I wurde an Oozyten des Südafrikanischen Krallenfrosches, *Xenopus laevis*, durchgeführt. Hierzu wurden neuronale NMDA-Rezeptorkanäle nach Injektion von RNA aus Rattenhirn in Oozyten ausgebildet und durch Koapplikation von NMDA und Glycin ausgelöste Ionenströme gemessen.

*Xenopus* Oozyten der Stadien V und VI (Dumont, J.N., Journal of Morphology, Vol. 136, 1972) wurden mit Gesamt-RNA aus Hirngewebe adulter Ratten mikro-injiziert (100-130 ng/Zelle) und bis zu 10 Tage in Kulturmedium (Zusammensetzung in mmol/l: 88.0 NaCl, 1.0 KCl, 1.5 CaCl<sub>2</sub>, 0.8 MgSO<sub>4</sub>, 2.4 NaHCO<sub>3</sub>, 5 HEPES, 100 IU/ml Penicillin, 100 µg/ml Streptomycin, pH 7.4) bei 20 °C gehalten. Transmembranöse Ionenströme wurden mit Hilfe der konventionellen Zwei-Elektroden-Spannungsklemmtechnik bei einem Haltepotential von -70 mV registriert (P. Bloms-Funke P, M. Madeja, U. Mußhoff, E.-J. Speckmann, Neuroscience Letters, Vol. 205, S. 115, 1996). Zur Datenaufzeichnung und Steuerung der Versuchsanordnung wurden das OTC-Interface und die Software Cellworks verwendet (npi,FRG). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden einem nominal Mg<sup>2+</sup>-freien Medium (Zusammensetzung in mmol/l: 89.0 NaCl, 1.0 KCl, 1.8 CaCl<sub>2</sub>, 2.4 NaHCO<sub>3</sub>, 5 HEPES, pH 7.4) zugesetzt und mit Hilfe einer Konzentrationsklemme systemisch appliziert (npi, FRG). Um Substanzeffekte zu testen, die über die Glycin B-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals vermittelt sind, wurde die Glycin-Dosiswirkungskurve mit und ohne die jeweilige erfindungsgemäße Verbindung aufgezeichnet. Dazu wurde NMDA in einer fixen Konzentration von 100 µmol/l mit Glycin in steigenden Konzentrationen (0-100 µmol/l) kumulativ koappliziert. Im Anschluß wurde das Experiment in gleicher Weise mit einer festen Konzentration der erfindungsgemäßen Verbindung wiederholt. Zur Abschätzung der Selektivität für NMDA- versus AMPA-Rezeptorkanäle wurden die Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung (10 µmol/l) zusätzlich auf durch AMPA (100µmol/l) ausgelöste Ionenströme untersucht. Die Stromamplituden wurden auf die der Kontrollantwort auf Koapplikation von NMDA (100 µmol/l) mit Glycin (10 µmol/l) normiert. Die Analyse der Daten wurde mit der Software Igor-Pro (Version 3.1, WaveMetrics, USA) durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden als Mittelwert ± Standardfehler (SEM) aus mindestens 3 Experimenten an verschiedenen Oozyten von mindestens zwei Fröschen angegeben. Die Signifikanz für ungepaarte Meßgrößen wird mit Hilfe des Mann-Whitney U-Test und für gepaarte Meßgrößen durch den

Wilcoxon-Test ermittelt (Sysstat, SPSS Inc., USA). EC<sub>50</sub>-Werte werden nach folgender Formel berechnet:

$$Y = Y_{\min} + (Y_{\max} - Y_{\min}) / (1 + (X/EC_{50})^{-p})$$

5

(Y<sub>min</sub> = minimaler Testwert, Y<sub>max</sub> = maximaler Testwert, Y = relative Stromamplitude, X = Konzentration der Testsubstanz, p = Slope-Faktor). Bei Rechtsverschiebung der Glycin-Dosiswirkungskurve wurde anhand einer Schild-Regression der pA<sub>2</sub>-Wert der erfindungsgemäßen Verbindung graphisch ermittelt. Konzentrationsverhältnisse wurden anhand der EC<sub>50</sub>-Werte kalkuliert, die für jede Dosiswirkungskurve unabhängig errechnet wurden.

10

15

Für das Beispiel Nr. 1 wird die Rechtsverschiebung der Glycin-Dosiswirkungskurve gezeigt (relative Amplitude: Stromamplitude, normiert auf die Antwort nach Gabe von NMDA/Glycin (100/10 µmol/l)). Ergebnisse ausgewählter erfindungsgemäßer Verbindungen bzgl. ihrer Wirkungen auf die Glycin-Dosiswirkungskurve sowie auf AMPA-induzierte Ionenströme wurden in Tabelle 2 zusammengestellt.

20

Tabelle 2: Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen auf durch NMDA/Glycin und durch AMPA ausgelöste Ionenströme an RNA-injizierten Oozyten.

Beisp. Nr.	NMDA/Glycin-induzierte Ionenströme pA <sub>2</sub> -Wert bzgl. der Glycin-Dosiswirkungskurve	AMPA-induzierte Ionenströme Hemmung bei 10µmol/l der erfindungsgemäßen Verbindungen
1	6.40	5.4 % (n=2)

25

## Beispiel 52

## Formalin-Test, Ratte

Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden im Formalin-Test an männlichen Ratten (Sprague-Dawley, 150 - 170 g) durchgeführt.

Im Formalin-Test werden die erste (frühe) Phase (0 - 15 min nach Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 - 60 min nach Formalin-Injektion) unterschieden (D. Dubuisson, S.G. Dennis, Pain 4, 161 - 174 (1977)). Die frühe Phase stellt als direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T.J.Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino, R. Melzack, Pain, Vol. 52, S. 259, 1993).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in der zweiten Phase des Formalin-Tests untersucht, um Aussagen über Substanzwirkungen im chronisch/entzündlichen Schmerz zu erhalten.

Durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (50 µl, 5 %ig) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote wurde bei freibeweglichen Versuchstieren eine nociceptive Reaktion induziert, die sich in folgenden Verhaltensparametern darstellt: Heben und Halten der betroffenen Pfote (Score 1), Schütteln bzw. Zucken (Score 2), Lecken und Beißen (Score 3). Die aufgrund der Formalininjektion ausgelösten differierenden Verhaltensweisen wurden durch Beobachtung der Tiere in der späten Phase des Formalin-Tests kontinuierlich erfaßt und in einer Bewertung unterschiedlich gewichtet. Normalverhalten, bei dem das Tier alle vier Pfoten gleichmäßig belastet, wurde als Score 0 registriert. Abhängig von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Applikationszeitpunkt vor der Formalin-Injektion gewählt (intraperitoneal: 15 min, intravenös: 5 min). Nach Injektion von Substanzen, die im Formalin-Test antinozizeptiv wirksam sind, sind die beschriebenen Verhaltensweisen

(Score 1 - 3) der Tiere reduziert, evtl. sogar aufgehoben. Der Vergleich erfolgte mit Kontrolltieren, die Vehikel (Lösungsmittel) vor Formalinapplikation erhalten hatten. Das nozizeptive Verhalten wurde als sogenannte Schmerz-Rate (Pain-Rate, PR) berechnet. Die verschiedenen Verhaltensparameter erhielten eine unterschiedliche Gewichtung (Faktor 0, 1, 2, 3). Die Kalkulation erfolgte in Teilintervallen von 3 min nach folgender Formel:

$$PR = [(T_0 \times 0) + (T_1 \times 1) + (T_2 \times 2) + (T_3 \times 3)] / 180,$$

wobei  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ , und  $T_3$  jeweils der Zeit in Sekunden entspricht, in der das Tier die Verhaltensweisen 0, 1, 2 oder 3 zeigte. Substanz- und Vehikelgruppen umfassen jeweils  $n = 10$  Tiere. Basierend auf den PR-Berechnungen wurde die Substanzwirkung als Änderung gegen Kontrolle in Prozent ermittelt. Die  $ED_{50}$ -Berechnungen erfolgten mittels Regressionsanalyse.

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception.

Die Ergebnisse ausgewählter Untersuchungen im Formalin-Test Ratte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

**Tabelle 3:**

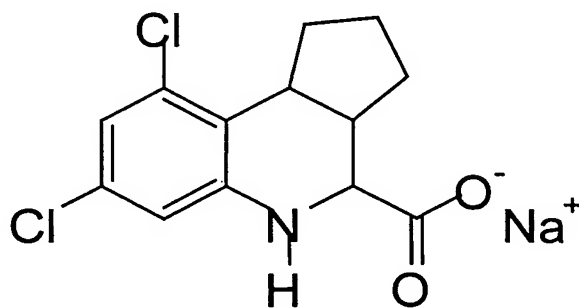
Verbindung	Applikationsart	Dosierung [mg/kg]	% Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception
1	i.p.	21.5	64.5

**Beispiel 53: Allgemeine Darstellung der erfindungsgemäßen Salz aus den Verbindungen gemäß in den Beispielen 1-49.**

Ein Äquivalent der Verbindung gemäß einem der Beispiele 1 bis 49, vorzugsweise eine Iminosäure, wird in wenig Wasser suspendiert und ein Äquivalent 1-normaler wäßriger Lauge, vorzugsweise NaOH oder KOH, zugegeben. Bei schlechter Löslichkeit wird soviel Methanol zugetropft, bis vollständige Lösung eintritt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird im Rotationsverdampfer eingeeengt, die verbliebene Lösung bei  $-60^{\circ}\text{C}$  in einem Gemisch aus Isopropanol/Trockeneis eingefroren und gefriergetrocknet. Die Salze, insbesondere der Iminosäuren, vorzugsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, werden als meist farblose Feststoffe erhalten.

Alternativ ist es auch möglich, die Kalium- bzw. Natriumsalze mit Kalium- bzw. Natriumtrimethylsilanolat herzustellen (E.D. Laganis, B.L. Chenard; Tetrahedron Letters 25, 5831 - 5834 (1984)). Kalium- bzw. Natriumtrimethylsilanolat wird unter Stickstoff in einem organischen Lösungsmittel (Dichlormethan, Toluol, THF) gelöst und der Ester, bzw. die Säure, in einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und abfiltriert. Der meist farblose Feststoff wird mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Kalium- bzw. Natriumsalze werden als Feststoffe erhalten.

#### Beispiel 54

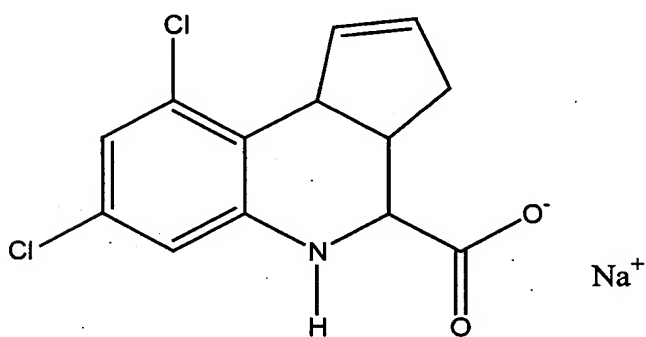


7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat;  
Natriumsalz (**54**),

5 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure  
(**49**) wird gemäß Beispiel 106 behandelt. Es entsteht 7,9-Dichlor-  
2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz  
(**54**).

10

**Beispiel 55:**



15

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat;  
Natriumsalz (**55**),

Verbindung 1 hergestellt nach Beispiel 1 wird gemäß Beispiel 53 behandelt.  
Es entsteht 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-  
carboxylat; Natriumsalz (**55**).

20

ESI-MS berechnete Masse: 284,14 g/mol; gemessene Masse: 282,3 (M-H),  
238,4 (M-CO<sub>2</sub>).

25

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO/TMS<sub>ext.</sub>): δ = 2,15 – 2,40 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,35 ppm (q,  
1H, CH); 3,50 ppm (m, 1H, CH); 4,05 ppm (dd, 1H, CH); 5,60 ppm (m, 1H,

Olefin-H); 5,70 ppm (m, 1H, NH); 5,80 ppm (M, 1H, Olefin-CH); 6,60 ppm (d, 1H, Aryl-CH); 6,85 ppm (d, 1H, Aryl-CH).

**Beispiel 56: Rezeptorbindung der erfindungsgemäßen Salze an der Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals.**

Verbindungen **54** und **55** werden auf die Rezeptorbindung untersucht, wie in Beispiel 50 ausgeführt:

10 Tabelle 4:

Beispiel	GlycinBindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals	
	Ki (µmol/l)	Verdrängung (% ,10µmol/l)
<b>54</b>		<b>97</b>
<b>55</b>	<b>0,35</b>	<b>90</b>

**Beispiel 57: Formalintest**

15 Verbindung **55** wurde im Formalintest getestet, wie in Beispiel 52 beschrieben.

Tabelle 5:

Verbindung	Applikationsart	Dosierung [mg/kg]	% Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception
<b>55</b>	i.v.	68,1	<b>56</b>

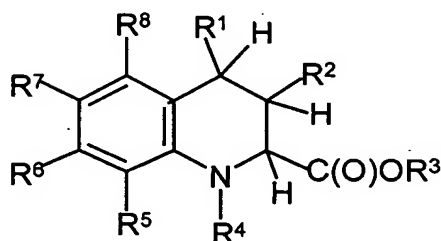
**Beispiel 58: Parenterale Applikationsform.**

25 38,5 g der Verbindung **55** werden in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von wasserfreier Glukose für Injektionszwecke auf isotone Bedingungen eingestellt.



**Patentanspruch**

1. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I



I

in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen; auch in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

worin

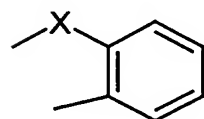
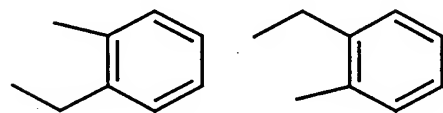
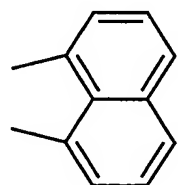
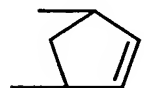
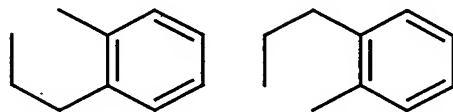
entweder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

- $-(CH_2)_n-$  mit  $n = 3-10$ ,
- $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH=CH-$ ,
- $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH=CH-$
- $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,
- $-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$
- $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$ ,
- $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-O-$
- $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$

-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-,

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-



X = O, S.

bilden,

**R<sup>3</sup>** ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl

oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$R^4$  ausgewählt ist aus

5

$R^{4a}$  oder  $ZR^{4a}$  mit  $Z = C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_2-C_6$ -Alkenyl oder  $C_2-C_6$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit  $R^{4a}$  ausgewählt aus

10

H;  $C_1-C_{12}$ -Alkyl,  $C_2-C_{12}$ -Alkenyl oder  $C_2-C_{12}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3-C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

20

$C(O)R^9$ ,  $C(O)OR^9$ ,  $C(S)R^9$ ,  $C(S)OR^9$  bzw.  $S(O_2)R^9$  mit  $R^9$  ausgewählt aus

25

H;  $C_1-C_{10}$ -Alkyl,  $C_2-C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2-C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3-C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl,

30

2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

SR<sup>10</sup> mit R<sup>10</sup> ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C(NR<sup>11</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,  
C(S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder C(S)NR<sup>11</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, wobei R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup>  
unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl,  
jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder  
mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-  
Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder  
mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem  
entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein  
C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl  
oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach  
substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl,  
jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder  
unsubstituiert;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-  
Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach  
substituiert oder unsubstituiert;

OR<sup>14</sup>, OC(O)R<sup>14</sup>, OC(S)R<sup>14</sup>, C(O)R<sup>14</sup>, C(O)OR<sup>14</sup>, C(S)R<sup>14</sup>,  
C(S)OR<sup>14</sup>, SR<sup>14</sup>, S(O)R<sup>14</sup> bzw. S(O<sub>2</sub>)R<sup>14</sup>, wobei R<sup>14</sup> ausgewählt ist  
aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}C(O)R^{16}$ ,  $C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$   $NR^{15}C(S)R^{16}$ ,  $C(S)NR^{15}R^{16}$  oder  $C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$  oder  $S(O_2)NR^{15}R^{16}$ , wobei  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  und  $R^{17}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, O; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

$R^{15}$  und  $R^{16}$  oder  $R^{16}$  und  $R^{17}$  zusammen ein C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

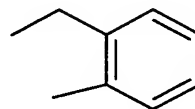
$R^5$  und  $R^6$ ,  $R^6$  und  $R^7$  oder  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam

$=CR^{18}-CH=CH-CH=$  oder  $=CH-CR^{18}=CH-CH=$  bilden,

mit  $R^{18}$  ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, mit der Maßgabe, daß,

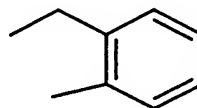


wenn  $R^1$  und  $R^2$  zusammen  $-CH=CH-CH_2-$  oder

bilden und  $R^3$  (-)-p-Menthan-3-ol, insbesondere Menthol oder Borneol, entspricht, nicht gleichzeitig  $R^7 = Cl$  und  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^8 = H$  sind,

wenn  $R^1$  und  $R^2$  zusammen  $-CH=CH-CH_2-$  bilden und  $R^3$   $CH_3$  entspricht, nicht gleichzeitig  $R^7 = H$ , Cl oder  $OCH_3$  und  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^8 = H$  sind,

wenn  $R^{1b}$  und  $R^{2a}$  zusammen  $-CH=CH-CH_2-$  bilden und  $R^3$  H entspricht, nicht gleichzeitig  $R^7 = OCH_3$  oder  $C(O)NH_2$  und  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^8 = H$ ,  $R^5$  und  $R^7 = CH_3$  und  $R^6$  und  $R^8 = H$  oder  $R^5 = OCH_3$  und  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8 = H$  sind,



wenn  $R^{1b}$  und  $R^{2a}$  zusammen oder  $-O-CH_2-CH_2-$  bilden und  $R^3$   $C_2H_5$  entspricht, nicht gleichzeitig  $R^7 = H$ , Cl,  $CH_3$ ,  $OCH_3$  oder  $NO_2$  und  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^8 = H$  oder  $R^5 = NO_2$  und  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8 = H$  sind;

oder

**R<sup>1</sup>** ausgewählt ist aus

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup> mit R<sup>19</sup> ausgewählt aus

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, Aryl, Alkylheteroaryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

**R<sup>2</sup>** ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei, wenn **R<sup>2</sup>** Phenyl ist, **R<sup>1</sup>** Aryl, O-Aryl oder S-Aryl sein muß,

**R<sup>3</sup>** ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl,

jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 **R<sup>4</sup>** ausgewählt ist aus

R<sup>4a</sup> oder ZR<sup>4a</sup> mit Z = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R<sup>4a</sup> ausgewählt aus

10 H; C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 C(O)R<sup>9</sup>, C(O)OR<sup>9</sup>, C(S)R<sup>9</sup>, C(S)OR<sup>9</sup> bzw. S(O<sub>2</sub>)R<sup>9</sup> mit R<sup>9</sup> ausgewählt aus

20 H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl,

25

30



2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

SR<sup>10</sup> mit R<sup>10</sup> ausgewählt aus

5 Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10 C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C(NR<sup>11</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C(S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder C(S)NR<sup>11</sup>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, wobei R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30 OR<sup>14</sup>, OC(O)R<sup>14</sup>, OC(S)R<sup>14</sup>, C(O)R<sup>14</sup>, C(O)OR<sup>14</sup>, C(S)R<sup>14</sup>, C(S)OR<sup>14</sup>, SR<sup>14</sup>, S(O)R<sup>14</sup> bzw. S(O<sub>2</sub>)R<sup>14</sup>, wobei R<sup>14</sup> ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>16</sup>, C(NR<sup>15</sup>)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> NR<sup>15</sup>C(S)R<sup>16</sup>, C(S)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> oder C(S)NR<sup>15</sup>NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> oder S(O<sub>2</sub>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, wobei R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, O; C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> oder R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> zusammen ein C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

$R^5$  und  $R^6$ ,  $R^6$  und  $R^7$  oder  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam

$=CR^{18}-CH=CH-CH=$  oder  $=CH-CR^{18}=CH-CH=$  bilden,

mit  $R^{18}$  ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, mit der Maßgabe, daß,

wenn  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8 = H$ ,

- nicht gleichzeitig  $R^1 = CH_3$ ,  $R^3 = H$  oder  $CH_3$  und  $R^2$  und  $R^5 = H$  sind;
- nicht gleichzeitig  $R^1$  unsubstituiertes Phenyl,  $R^3 = C_2H_5$  und  $R^2$  und  $R^5 = H$  sind;

wenn  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^8 = H$ ,

- nicht gleichzeitig  $R^1 = S$ -Phenyl,  $R^2 = H$ ,  $R^7 = Cl$  und  $R^3 = CH_3$  sind; oder
- nicht gleichzeitig  $R^1 = -S$ -2-Pyridinyl,  $R^2 = CH_3$ ,  $R^7 = OCH_3$  und  $R^3 = -CH_3-CH=CH_2$  sind; oder

wenn  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^7 = H$  und  $R^6$  und  $R^8 = Cl$ ,

- nicht gleichzeitig  $R^1 =$  Dioxalan und  $R^3 = -CH_2-CH_2-OH$  sind.

2. Salze gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^4$  ausgewählt ist aus

H;  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

C(O)R<sup>9</sup> mit R<sup>9</sup> ausgewählt aus

5 H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-, 3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl.

3. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> ausgewählt ist aus

15 H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>- Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; vorzugsweise H, CH<sub>3</sub> oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, insbesondere H.

20 4. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus

25 H; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N oder O ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

30 5. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus

H; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, Benzyl, oder Phenethyl,

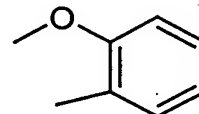
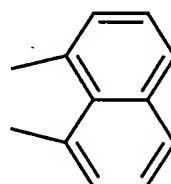
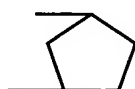
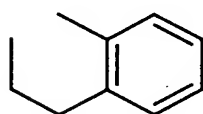
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, CH<sub>3</sub> oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, insbesondere H.

6. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen

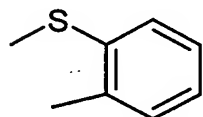
-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> mit n=3-6, vorzugsweise 3 oder 6, -

CH=CH-CH<sub>2</sub>-,

-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,



oder



, vorzugsweise -CH=CH-CH<sub>2</sub>- oder -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, insbesondere -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, bilden.

7. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus

Phenyl, Naphtyl oder Anthracenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; OR<sup>19</sup> oder SR<sup>19</sup> mit R<sup>19</sup> ausgewählt aus

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise Anthracenyl, Naphthyl oder insbesondere Phenyl, unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert mit einem Substituenten ausgewählt aus:

F, Cl, Br, I, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl, Propyl (n- Propyl, i-Propyl), Butyl (n- Butyl, i-Butyl, t- Butyl), Carboxy, Nitro, Benzyloxy, Phenyl, Hydroxy, Phenoxy, Trifluormethyl, Dioxolyl oder  $\text{SCH}_3$

oder  $\text{OR}^{19}$  oder  $\text{SR}^{19}$  mit  $\text{R}^{19}$  ausgewählt aus

$\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere Phenyl, Naphtyl und Antracenyl unsubstituiert; O-Hydroxyethyl, Ethoxynaphtyl, 4-Hydroxy-3Methoxyphenyl, 4-Propoxyphenyl, 2,3,4-Trimethylphenyl, 2,4,5-Trimethoxyphenyl,  $\text{SCH}_3$ , 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlor-phenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Biphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methyl-phenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 4-Methylhydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Chlor-methylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 3,5-Bis(Trifluormethyl)phenyl, 4-Acetoxy-phenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethyl-phenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Benzyloxyphenyl, S-Phenyl oder 6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl.

8. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^2$  ausgewählt ist aus

5

H;  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, Phenyl, unsubstituiert; 4-Methoxyphenyl oder  $CH_3$ , insbesondere H.

10

9. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15

H, F, Cl, Br, I, CN,  $NO_2$ ;  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

OR<sup>14</sup>, C(O)R<sup>14</sup>, C(O)OR<sup>14</sup> oder SR<sup>14</sup>, wobei R<sup>14</sup> ausgewählt ist aus H;  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>16</sup>, wobei R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

30

H, O;  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

10. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{NO}_2$ ;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkenyl oder  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$\text{OR}^{14}$ ,  $\text{C(O)R}^{14}$ ,  $\text{C(O)OR}^{14}$  oder  $\text{SR}^{14}$ , wobei  $\text{R}^{14}$  ausgewählt ist aus

H;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$\text{OR}^{14}$  oder  $\text{SR}^{14}$ , mit  $\text{R}^{14}$  ausgewählt aus

$\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

insbesondere  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN;  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , t-Butyl, i-Butyl,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$ , -O-Phenyl.

11. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß



$R^5$ ,  $R^6$  und  $R^8$  H sowie  $R^7$  Cl oder  
 $R^5$  und  $R^7$  H sowie  $R^6$  und  $R^8$  Cl bedeuten.

- 5      12. Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate  
 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es  
 sich um Salze folgender Verbindungen handelt:

10      7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-  
 carbonsäure,

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-  
 carbonsäure,

15      6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-  
 tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

4-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-  
 2-carbonsäure

20      6-Iod-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-  
 carbonsäure

5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

25      5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

30      5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-  
 carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

10

5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

15

5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

20

5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

7,8-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

25

6-Cyano-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-carbonsäure

30

8-Methoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,6,8-Trichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5

4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-8-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6-Iod-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

10

4-(4-Ethoxy-3-methoxy-phenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-(2-Ethoxy-naphthalen-1-yl)-6-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

15

8-Chlor-4-(4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

20

4-(2,4-Dimethoxy-3-methylphenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-Anthracen-9-yl-6-chlor-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

25

6-sec-Butyl-4-naphthalen-1-yl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

30

4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

8-Chlor-6-fluor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

- 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 5 6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 10 4-(4-Brom-phenyl)-6-chlor-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 7,8-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 15 6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 4-(2-Chlor-phenyl)-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 20 6-Brom-8-chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 6-Brom-4-(2-bromphenyl)-8-chlor-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 25 4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-methylsulfanyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
- 30 6-Cyano-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5

5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

10

1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-carbonsäure

1,3-Dichlor-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäure

15

5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

20

7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure;

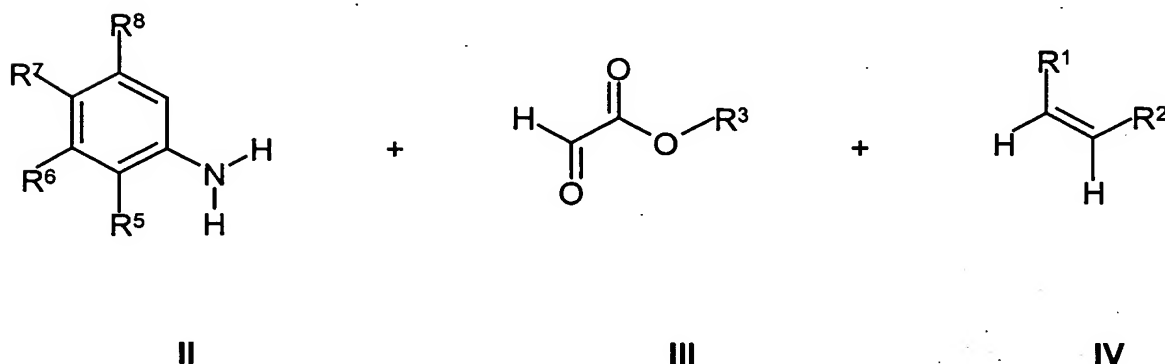
25

es sich vorzugsweise um 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz oder 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz, insbesondere um 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz handelt.

30

13. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 in Form ihrer Alkali-Salze, vorzugsweise Natrium-oder Kalium-Salze, insbesondere Natrium-salze.

14. Verfahren zur Herstellung von Salzen gemäß Anspruch 1 mit  $R^4 = H$ , dadurch gekennzeichnet, daß Aniline gemäß Formel II, in denen  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander jeweils eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind,



mit Glyoxalsäureester oder gegebenenfalls Glyoxalsäure gemäß Formel III und Olefinen gemäß Formel IV, in denen  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander jeweils eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind, mit Trifluoressigsäure zwischen  $0^\circ\text{C}$  und  $100^\circ\text{C}$  umgesetzt werden, gegebenenfalls nach Abschluß dieses Grundverfahrens bestehende Estergruppen verseift werden und/oder gegebenenfalls das entstehende Produkt des Grundverfahrens zur Salzbildung mit einer starken Base, die bereits das gewünschte Kation enthalten kann, in Verbindung gebracht wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsdauer 0.25 – 12 Stunden, vorzugsweise maximal 2h, beträgt, die Reaktion bevorzugt bei Temperatur zwischen  $20$  und  $40^\circ\text{C}$ , vorzugsweise Raumtemperatur, erfolgt und/oder die Reaktion eine Eintopfreaktion ist.

20. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, auch in Form seiner Razemate, Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem und/oder chronischem Schmerz und/oder zur Behandlung von Migräne.
21. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.
22. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, Entzugerscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödemen, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.
23. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten

Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, cardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

5



### **Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate, sowie Verfahren zu deren  
5 Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und  
Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.



Creation date: 02-06-2004  
Indexing Officer: SGEBREHIWOT - SARA GEBREHIWOT  
Team: OIPEScanning  
Dossier: 10768327

Legal Date: 01-30-2004

No.	Doccode	Number of pages
1	TRNA	1
2	SPEC	40
3	CLM	20
4	ABST	1
5	DRW	1
6	OATH	2
7	IDS	3
8	NPL	54
9	NPL	52
10	NPL	49
11	WFEE	1
12	WFEE	1

Total number of pages: 225

Remarks:

Order of re-scan issued on .....